



Patentschrift 27 16 602

①

②

③

④

⑤

⑥

Aktenzeichen: P 27 16 602.5-44

Anmeldetag: 14. 4. 77

Offenlegungstag: —

Bekanntmachungstag: 2. 2. 78

Ausgabetag: 19. 10. 78

Patentschrift stimmt mit der Auslegeschrift überein

⑦

Unionspriorität:

③② ③③ ③①

22. 11. 76 Japan 140582-76

⑤④

Bezeichnung:

Verfahren zur Herstellung einer wäßrigen Dispersion von Kollagenfasern und ihre Verwendung zur Herstellung von Formteilen

⑦③

Patentiert für:

Nippi, Inc.; Meiji Seika Kaisha, Ltd.; Tokio

⑦④

Vertreter:

Vossius, V., Dipl.-Chem. Dr. rer.nat., Pat.-Anw., 8000 München

⑦②

Erfinder:

Sohde, Takeshi, Chiba; Gotoh, Atsuko, Ichikawa; Chiba; Iwamoto, Kuniharu, Sohka, Saitama; Okamoto, Yasushi, Ichikawa, Chiba (Japan)

⑤⑤

Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht gezogene Druckschriften:
Nichts ermittelt

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung einer wäßrigen Dispersion von Kollagenfasern aus kollagenhaltigem Material, dadurch gekennzeichnet, daß man das kollagenhaltige Material in einer wäßrigen Lösung, die 0,3- bis 1,0-n an Natriumhydroxid und 0,05- bis 0,3molar an einem Amin ist und die 10 bis 25 Gewichtsprozent Natriumsulfat enthält, 5 10 Stunden bis 10 Tage bei 15 bis 25°C einweicht, sodann zur Abtrennung der Salze mit Wasser wäscht, hierauf in einem wäßrigen Medium mit einem pH-Wert von 3,5 bis 9,5 und unterhalb 25°C zu Kollagen-Faserbündeln mechanisch mahlt, die erhaltenen Kollagen-Faserbündel in einer 0,005 bis 10% (Gewicht/Volumen) eines Gerbmittels enthaltenden Lösung 2 bis 40 Stunden bei 25 bis 35°C gerbt und hierauf die geerbten Faserbündel bei einem pH-Wert von 2,0 bis 4,0 oder 9,0 bis 11,0 zu einer Dispersion von Kollagenfasern mit einem Durchmesser von 4 bis 12 Mikron und einer Länge von 2 bis 25 mm mechanisch zerkleinert und homogenisiert.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Amin Hydroxylamin, Hydrazin, ein Mono- oder Dialkylamin mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen in jedem Alkylrest, ein Alkylen-diamin mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen im Alkylrest oder eine monocyclische heterocyclische Verbindung mit mindestens einem Stickstoffatom als Ringatom verwendet.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Amin Methylamin, Dimethylamin, Äthylamin, Methyläthylamin oder Diäthylamin verwendet.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man das Mahlen mittels einer Hackmaschine und hierauf entweder in einem Walzenmischer oder einer Homogenisiervorrichtung mit einer Spaltbreite von 0,2 bis 2,0 mm zwischen zwei Kanten durchführt.
5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Gerbung mit einer 0,005 bis 2,0prozentigen wäßrigen Lösung eines Aldehyds mit einem pH-Wert von 4 bis 10 durchführt.
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß man als Aldehyd Formaldehyd, Acetaldehyd, Glyoxal oder Glutaraldehyd verwendet.
7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Gerblösung eine 0,3 bis 1,0prozentige wäßrige Lösung eines Chromkomplexsalzes mit einem pH-Wert von 2,5 bis 5,0 verwendet.
8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Gerblösung eine 1,0 bis 10prozentige wäßrige Aluminiumsulfatlösung mit einem pH-Wert von 2,5 bis 5,0 verwendet.
9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Gerblösung eine 0,5 bis 5prozentige Eisen(III)-sulfatlösung mit einem pH-Wert von 2,5 bis 5,0 verwendet.
10. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Gerblösung eine wäßrige Lösung für das Naßgerbverfahren verwendet, die Aldehyde in einer Menge entsprechend einer 0,01 bis 1prozentigen wäßrigen Formaldehydlösung enthält.

11. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man das mechanische Zerkleinern und Homogenisieren mittels einer Homogenisiervorrichtung mit einer Spaltbreite von 0,02 bis 0,2 mm zwischen zwei Kanten durchführt.

12. Verwendung der gemäß Anspruch 1 bis 11 hergestellten wäßrigen Dispersion von Kollagenfasern zur Herstellung von Formteilen, insbesondere künstlicher Dura mater, künstlichem Trommelfell, hämostatischer Verbandswatte, Membranen für künstliche Nieren, Kunstdarm oder Condoms.

Die Erfindung betrifft den in den Ansprüchen gekennzeichneten Gegenstand.

Kollagen weist einen extrem hohen Gehalt an Aminosäuren auf, die sich der Ausbildung einer α -Helix widersetzen. Röntgenbeugungsanalysen ergaben, daß im Kollagen drei Peptidketten umeinandergewunden sind. Sie bilden eine Tripelhelix mit einem Durchmesser von 14 Å und einer Länge von 3000 Å. Die Tripelhelix wird Tropokollagen genannt. Die Polypeptid-Bestandteile an den beiden Enden des Moleküls werden Telo peptide genannt; sie sind von großer Bedeutung bei der Bildung von nativen Fibrillen. Kollagen hat eine sehr niedrige Antigenität, die vermutlich auf den Telo peptide-Bereichen beruht. Diese Vermutung wird durch die Tatsache gestützt, daß das Tropokollagen, dessen Telo peptide-Bereiche abgebaut wurden, eine extrem niedrige Antigenität besitzt.

Kollagen liegt in vivo hauptsächlich in Form von Fibrillen vor, die dadurch entstehen, daß sich viele Tropokollagenmoleküle aneinander und nebeneinander anlagern, gegen die Nachbarn jeweils um ein Viertel der Länge versetzt. Die Fibrillen zeigen deutliche Querstreifungen, die eine Periodenlänge von etwa 640 Å aufweisen. Der Durchmesser der Fibrillen hängt von der Herkunft des Kollagens ab. Er liegt im Bereich von 1000 bis 2000 Å in trockenem Zustand bei Kollagen aus Häuten.

Die nächsthöhere Ordnungseinheit der parallelen Anordnung der Fibrillen wird als Kollagenfaser bezeichnet. Ihr Durchmesser beträgt in trockenem Zustand 2 bis 6 Mikron für Kollagen aus Häuten. Die Fasern sind ferner zu einem Faserbündel mit einem Durchmesser von 20 bis 100 Mikron in trockenem Zustand gepackt. Die Oberfläche des Faserbündels ist von einer dünnen Reticulinschicht bedeckt. Kollagen liegt in zahlreichen Geweben in Form eines Faserbündels vor. Die Faserbündel bilden eine netzartige Struktur, welche den Geweben ihre charakteristische Haltbarkeit und Falbarkeit verleiht.

Kollagen bildet den Hauptbestandteil des Stütz- und Bindegewebes, vor allem der Haut, Sehnen, Knochen und Cornea. Es liegt vorwiegend in Form von Kollagen-Faserbündeln oder Fasern vor. Im allgemeinen hängt der Durchmesser der Kollagen-Faserbündel von der Art des Gewebes sowie dem Alter des Tieres ab. Beispielsweise beträgt der Durchmesser der Faserbündel von Kalbshaut in trockenem Zustand etwa 20 bis 30 Mikron. Die Fasern sind in diesem Fall nicht fest verschlungen, während die Faserbündel aus Häuten von erwachsenen Rindern einen Durchmesser im Bereich von 40 bis 100 Mikron haben. Die Reticulinschicht, welche den Faserbündeln Stabilität verleiht, ist in diesem Fall so fest, daß die Fasern, die die Faserbündel

bilden, nicht in einzelne Fasern getrennt werden können. Die Länge des Faserbündels ist in diesem Fall länger als die in Kalbshaut, und ihr Maximalwert liegt oberhalb 10 cm. Die Faserbündel zusammen mit Elastin, Macoprotein und anderen Bestandteilen bilden die Coriumschicht der Haut.

Dispersionen von unlöslichem Kollagen wurden bisher folgendermaßen hergestellt:

Häute oder Sehnen werden gewaschen, in saurem oder alkalischem Medium gequollen und danach zerkleinert. Wenn dabei die Häute oder Sehnen bei pH-Werten, bei denen das Kollagen in eine lösliche Form übergeht oder leicht quillt, zu stark gerührt oder mechanisch zerrieben werden, werden die Kollagenfasern abgebaut oder zu kleineren Stücken zerrissen, nämlich zu Kollagenfibrillen, Kollagenmolekülen und Intermediärformen zwischen den Fibrillen und dem Molekül. Die auf diese Weise erhaltenen Dispersionen haben eine sehr hohe Viskosität, so daß sie sich schlecht handhaben lassen und aufgrund der beim mechanischen Rühren oder Zerkleinern auftretenden Reibungswärme denaturiert werden. Die Länge der Fasern und Fibrillen in den Dispersionen ist ungleichmäßig und größtenteils zu kurz. Aus derartigen Dispersionen hergestellte Formteile, beispielsweise Folien, sind hinsichtlich ihrer mechanischen Eigenschaften, insbesondere hinsichtlich Reißfestigkeit und Einreißvermögen, unbefriedigend.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine wäßrige Dispersion von Kollagenfasern aus kollagenhaltigem Material zu schaffen, die eine genügend niedrige Viskosität aufweist und ausschließlich Kollagenfasern mit gesteuerter Faserlänge ohne Kollagenfibrillen, Tripokollagene und Intermediärprodukte zwischen den Fibrillen und dem Tropokollagen enthält, und die sich zu Formteilen, wie Vliesstoffen, Verbandswatte, Folien und Fäden, verarbeiten läßt. Diese Aufgabe wird durch die Erfindung gelöst.

Das erfindungsgemäße Verfahren ähnelt dem in der JA-AS 15 033/71 beschriebenen Verfahren, doch wird erfindungsgemäß das unlösliche Kollagen nicht in einen löslichen Zustand überführt, sondern seine native Faserstruktur bleibt intakt, so daß die charakteristischen Eigenschaften dieser Faserstruktur für die Endprodukte beibehalten werden.

Als kollagenhaltiges Material werden im erfindungsgemäßen Verfahren beispielsweise Häute oder Sehnen eingesetzt, die mit Wasser und einer wäßrigen Salzlösung gewaschen und sodann in einer wäßrigen Lösung eingeweicht werden, die

(a) 0,3- bis 1,0-n an Natriumhydroxid ist,

(b) 10 bis 25% (Gewicht/Gewicht) Natriumsulfat enthält und

(c) 0,05- bis 0,3molar an einem Amin ist.

Das Einweichen erfolgt 5 Stunden bis 10 Tage, vorzugsweise 1 bis 7 Tage bei 15 bis 25°C.

Spezielle Beispiele für erfindungsgemäß verwendbare Amine sind Hydroxylamin, Hydrazin, Monoalkylamine oder Dialkylamine mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im unverzweigten oder verzweigten Alkylrest, Alkylendiamine mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder monocyclische heterocyclische Verbindungen mit mindestens einem Stickstoffatom als Ringatom, wie Piperidin oder Piperazin. Besonders bevorzugt sind Methylamin, Dimethylamin, Methyläthylamin und Diäthylamin.

Die Telopeptide im Kollagen, die an den Enden der Kollagenmoleküle angeordnet sind, werden durch Alkali hydrolysiert. Deshalb hängt ihr Gehalt im Kollagen von der Dauer der Behandlung mit Alkali ab.

Da Tyrosin hauptsächlich in den Telopeptidbereichen des Kollagens vorliegt, ist der Tyrosingehalt von Kollagen ein Wert für den Telopeptidgehalt. Der Telopeptidgehalt, ausgedrückt durch den Tyrosingehalt, als Funktion der Dauer der Behandlung mit Alkali, geht aus Tabelle I hervor.

Tabelle I

Dauer der Behandlung mit Alkali, Tage	0	1	3	7	21
Tyrosingehalt, Reste pro 1000 Reste	3,5	2,6	1,6	0,84	0,47

Es ist ein wesentliches Merkmal der Erfindung, daß Produkte für medizinische Zwecke, die aus Kollagenfasern hergestellt sind, eine sehr niedrige Antigenität aufweisen, wenn man die Dauer der Alkalibehandlung des unlöslichen Kollagens innerhalb des vorstehend angegebenen Bereichs durchführt und den Abbau der Telopeptide fördert.

Das mit Alkali behandelte Kollagen wird sodann mit Wasser gewaschen, um die Salze abzutrennen. Hierauf wird sein pH-Wert auf 3,5 bis 9,5 eingestellt, sofern dies erforderlich ist, und schließlich wird ein Kollagen-Faserbündel durch mechanisches Mahlen des Kollagens erhalten, beispielsweise durch Behandlung in einer Hackvorrichtung und entweder einer Homogenisier- oder einer Dispergiervorrichtung (einer Dispergiermühle oder einer Raffiniervorrichtung) oder einem Walzwerk. Die Länge des erhaltenen Kollagen-Faserbündels hängt von der Größe der Löcher in der Platte der Hackvorrichtung ab. Vorzugsweise beträgt sie 5 bis 70 mm. Zur Herstellung eines Kollagen-Faserbündels dieser Länge kann eine Hackmaschine verwendet werden, deren Löcher einen Durchmesser von 2 bis 50 mm aufweisen.

Das verfahrensgemäß erhaltene Kollagen-Faserbündel muß sodann mit einem üblichen Gerbmittel für Kollagen gegerbt werden. Spezielle Beispiele für verwendbare Gerbmittel sind Aldehyde, wie Formaldehyd, Acetaldehyd, Glyoxal und Glutaraldehyd, Metallsalze, wie Chromkomplexsalze, Aluminiumsulfat, und Eisen(III)-sulfat, sowie natürliche Gerbmittel, wie Beizlösung bzw. Räucherlösung (rohe Essigsäure). Die Art und die Menge des Gerbmittels hängt vom beabsichtigten Verwendungszweck des Endproduktes ab. Vorzugsweise wird in Gegenwart einer ausreichenden Menge eines Neutralsalzes gegerbt. Bei der Gerbung mit Aldehyden wird der pH-Wert des Reaktionsgemisches auf 4 bis 10 und die Aldehydkonzentration im wäßrigen Reaktionsgemisch auf einen Wert von 0,05 bis 2,0% eingestellt. Bei der Gerbung mit Metallsalzen liegt der pH-Wert des Reaktionsgemisches im Bereich von 2,5 bis 5,0. Die Konzentration des Metallsalzes in den wäßrigen Lösungen liegt im Bereich von 0,3 bis 1,0% für das Chromkomplexsalz »Hi-Neochrome«, das 30% Chrom in Form von Cr_2O_3 enthält, und im Bereich von 1,0 bis 10% $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ für die Gerbung mit Aluminiumsulfat, oder im Bereich von 0,5 bis 5% $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ für die Gerbung mit Eisen(III)-sulfat. Bei der Gerbung mit Räucherlösung liegt der pH-Wert des Reaktionsgemisches im Bereich von 4 bis 10, und die Gesamtkonzentration an Aldehyden in der wäßrigen Lösung liegt im Bereich von 0,01 bis 1,0%, bezogen auf Formaldehyd. Die Gerbungsstufe wird im allgemeinen bei 25 bis 35°C während eines Zeitraumes von 2 bis 40

Stunden durchgeführt. Sodann werden die gegebenen Produkte in fließendem Wasser gewaschen.

Das gegebene Kollagen-Faserbündel wird sodann mechanisch in einer Homogenisiervorrichtung, beispielsweise einer Dispergiermühle oder einer Raffinier-
5 vorrichtung gemahlen und homogenisiert, nachdem der pH-Wert entweder auf 2,0 bis 4,0 oder auf 9,0 bis 11,0 eingestellt worden ist. Auf diese Weise wird eine Dispersion von Kollagenfasern erhalten. Der Durchmesser der Kollagenfasern liegt in der Regel im Bereich
10 von 4 bis 12 Mikron und ihre Länge beträgt gewöhnlich 2 bis 25 mm. Der Abstand zwischen den beiden Kanten in der Dispergiermühle oder der Raffiniervorrichtung ist enger als der, der zur Herstellung des Faserbündels verwendet wird.

Die erfindungsgemäß hergestellte wäßrige Dispersion der Kollagenfasern kann zu Formteilen der verschiedensten Art verformt werden, beispielsweise zu Faservlies oder baumwollähnlichen Produkten, wie
20 Watte, Folien zur Verpackung von Fleisch, Fischen, Früchten und Gemüse, Beuteln, Handschuhen, Fingerhüten, Condoms, Schläuchen, Kunstdärmen für die Wurstherstellung, Membranen für künstliche Nieren, Schläuche oder Folien, die zu künstlichen Blutgefäßen verarbeitet werden können, künstlichem Ösophagus,
25 künstlicher Dura mater, künstlichem Trommelfell, Membranen zur Verhinderung der Adhäsion und künstlicher Cornea. Ferner können Membranen für die verschiedensten Zwecke, beispielsweise in der Medizin oder Lebensmitteltechnologie oder andere Zwecke hergestellt werden. Die Dispersion kann ferner zu
30 medizinischem Nahtmaterial und Fäden für Tennis-schläger verarbeitet werden. Ferner können aus der Kollagenfaserdispersion watteähnliche Massen hergestellt werden, die ihren weichen Griff auch nach dem
35 Trocknen oder Entwässern mittels Aceton oder Alkoholen, wie Methanol oder Äthanol, beibehalten. Diese Produkte können als Verbandsmaterial, beispielsweise als blutstillende Verbandswatte verwendet werden. Durch Gießen hergestellte und an der Luft
40 getrocknete oder gefriergetrocknete Membranen für chirurgische Zwecke aus der erfindungsgemäß hergestellten wäßrigen Dispersion von Kollagenfasern können sogar in feuchtem Zustand genäht werden. Diese Membranen haben eine Dicke von 50 bis 200
45 Mikron, vorzugsweise 70 bis 100 Mikron.

Die erfindungsgemäß hergestellte wäßrige Dispersion von Kollagenfasern kann ferner mit üblichen
50 Lösungen von löslich gemachtem Kollagen und/oder Dispersionen von unlöslichem Kollagen vermischt und zu Formteilen, beispielsweise Beuteln, Schläuchen, Folien oder Fäden, verformt werden.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1

Die Flanken von Rindshäuten werden entweder unmittelbar nach dem Schlachten oder nach dem Salzen enthaart und mit Wasser gewaschen. Sodann werden
die Flanken in einen Narbenspalt, den Fleischspalt und die Coriumschicht aufgeteilt. Die Coriumschicht wird in
60 10 cm große Quadrate zerschnitten, die zunächst mit 10prozentiger Kochsalzlösung und sodann gründlich mit Wasser gewaschen werden. Die erhaltenen Coriumstücke enthalten 25 Gewichtsprozent unlösliches Kollagen. 400 g Corium werden 7 Tage bei 20°C in
65 600 ml einer wäßrigen Lösung eingeweicht, die 20 g Natriumhydroxid, 160 g Natriumsulfat und 20,7 g einer 30prozentigen wäßrigen Lösung von Methylamin

enthält. Danach wird das Corium mit Wasser gewaschen. Hierauf wird der pH-Wert des Coriums mit
Salzsäure auf 6,0 eingestellt. Nach 24 Stunden wird das Corium zunächst durch einen Fleischwolf mit Löchern
5 mit einem Durchmesser von 7 mm gegeben und sodann in einer Dispergiermühle mit einer Spaltbreite von 1,0 mm zwischen den beiden Kanten vollständig gemahlen. Das gemahlene Produkt besteht hauptsächlich aus Faserbündeln. Die Faserbündel (100 g Trocken-
10 gewicht) werden in 10 Liter einer 15gewichtsprozentigen Lösung von Natriumsulfat dispergiert. Die Dispersion wird mit 2 n-Natriumcarbonatlösung auf einen pH-Wert von 8,5 eingestellt. Sodann wird die Aufschlammung mit 200 ml einer 25prozentigen Glutardial-
15 dehyd, bezogen auf das Gewicht der Aufschlammung, versetzt. Dies entspricht 0,5% Glutardialdehyd. Die Gerbung wird 5 Stunden bei 25°C durchgeführt. Nach der Gerbung wird die Aufschlammung mit Wasser gewaschen, mit Wasser auf 5 Liter und eine Kollagen-
20 konzentration von 2,0% verdünnt und sodann mit 2 n-Salzsäure auf einen pH-Wert von 3,0 eingestellt. Hierauf wird die erhaltene Aufschlammung in einer Dispergiermühle mit einer Spaltbreite von 0,1 mm zwischen den beiden Kanten gemahlen. Die mikroskopische
25 Untersuchung ergibt, daß die erhaltene Kollagen-dispersion hauptsächlich aus Kollagenfasern besteht und praktisch keine Faserbündel oder Fibrillen enthält. Der Durchmesser der Kollagenfasern liegt im Bereich von 4 bis 12 Mikron, und ihre Länge, die nicht wesentlich
30 abgenommen hat im Vergleich zu den Faserbündeln, liegt im Bereich von 2 bis 25 mm. Die erhaltene Kollagenfaseraufschlammung hat eine Viskosität von $1/5$ bis $1/20$ der nach einem bekannten Verfahren hergestellten unlöslichen Kollagendispersion.

Beispiel 2

Gemäß Beispiel 1 wird eine Dispersion von Kollagenfasern hergestellt, jedoch wird das Einweichen
10 Tage durchgeführt. Die Konzentration der Kollagenfasern in der Dispersion wird auf 0,5% und ihr pH-Wert auf 3,0 eingestellt. Sodann wird die Dispersion auf eine
40 Platte aus einem Acrylpolymerisat aufgetragen und unter sterilen Bedingungen an der Luft getrocknet. Es wird eine Kollagenfolie mit einer Dicke von 70 Mikron erhalten. Die Folie wird von der Platte abgezogen und 5
45 Minuten bei Raumtemperatur in einer 5prozentigen wäßrigen Kochsalzlösung, die 0,1 Gewichtsprozent Glutardialdehyd enthält, und die einen pH-Wert von 9,0 aufweist, eingeweicht, mit Wasser gewaschen, gefriergetrocknet und in Äthylenoxid-Atmosphäre sterilisiert. Diese poröse Membran hat eine Dicke von 400 μ .

Die erhaltene Folie wird auf ihre Eignung als künstliche Dura mater an erwachsenen Hunden mit
55 einem Körpergewicht von 8 bis 10 kg untersucht.

Zu diesem Zweck wird ein Teil des Schädels eines Hundes trepaniert und etwa 1 cm² der Dura mater werden ebenfalls exzidiert. Der exzidierte Teil wird mit
60 einem Stück der gefriergetrockneten Kollagenfolie bedeckt, die etwas größer ist als der exzidierte Teil. Die Kollagenfolie wird an den Kanten der Dura mater angenäht. Am 9., 32. und 71. Tag nach der Operation wird die Operationsstelle untersucht. Am 9. Tag ist die Kollagenfolie noch immer im ursprünglichen Zustand.
65 Am 32. Tag ist die Folie dünner und am 71. Tag ist der größte Teil der Folie abgebaut. Während dieses Zeitraumes konnte kein Anhaften von Gewebe beobachtet werden.

Beispiel 3

Gemäß Beispiel 2 wird eine 50 Mikron dicke Folie hergestellt. Die Folie wird 30 Minuten bei Raumtemperatur in einer 10prozentigen wäßrigen Natriumsulfatlösung, die 0,3 Gewichtsprozent Glutardialdehyd enthält und einen pH-Wert von 8,0 aufweist, eingeweicht, sodann mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Hierauf wird die Folie in Äthylenoxid-Atmosphäre sterilisiert.

Die Folie wird zum Verschluß einer Trommelfellperforation verwendet. Zu diesem Zweck wird das Epithel um die Perforation abgetragen. Der abgetragene Teil wird mit einem Stück der Folie dressiert, die in physiologische Kochsalzlösung eingetaucht wurde. Sodann wird eine Schicht von Gelfoam, die in eine Colimycinlösung eingetaucht wurde, auf die Kollagenfolie aufgelegt und mit einem Stück Gaze, das durch den Gehörgang eingeführt wurde, fixiert. 3 Wochen nach der Operation wird die Operationsstelle beobachtet. Am Trommelfell hat sich Epithel gebildet, und die Kollagenfolie war nicht mehr sichtbar. Die Perforation war geschlossen. Die Audiometrie des behandelten Ohres zeigte eine Verbesserung von etwa 20 dB.

Beispiel 4

Die gemäß Beispiel 1 erhaltene Kollagenfaserdispersion wird mit Äthanol versetzt. Die ausgefallenen Kollagenfasern werden mehrmals mit Äthanol gewaschen und sodann getrocknet. Es wird eine watteähnliche Masse mit Fasern mit einem Durchmesser von 2 bis 6 Mikron erhalten. Ein Teil der erhaltenen Fasermasse wird in einer Mühle zu einem Pulver vermahlen. Sowohl die watteähnliche Masse als auch das Pulver und das Gemisch von Pulver und watteähnlicher Masse eignen sich zur Blutstillung.

Zur Bestimmung der hämostatischen Wirkung des erhaltenen Kollagenpulvers wird die Beschleunigung der Thrombocytenaggregation mittels eines Aggregometers beobachtet. Der Versuch wird nach der von G. V. R. Born und M. J. Cross, J. Physiology, Bd. 168 (1963), S. 178 beschriebenen Methode durchgeführt.

Nach Zusatz von 15 µg/ml Kollagenpulver setzt die Thrombocytenaggregation nach 1 Minute ein und ist innerhalb 5 Minuten beendet. Im Vergleichsversuch zeigte sich auch nach 5 Minuten noch keine Aggregation.

Beispiel 5

Die gemäß Beispiel 1 hergestellte Kollagenfaserdispersion wird auf einen pH-Wert von 3 und eine Konzentration von 3 Gewichtsprozent/Volumen eingestellt. Gesondert wird eine wäßrige Kollagenlösung mit einer Konzentration von 3,0 Gewichtsprozent/Volumen und einem pH-Wert von 3,0 nach der in Beispiel 1 der JA-AS 11 037/69 beschriebenen Methode hergestellt.

20 Teile der Kollagenlösung und 80 Teile der Kollagenfaserdispersion werden in einem Mischwerk gleichmäßig vermischt. Sodann wird das Gemisch unter vermindertem Druck entlüftet und durch eine Ringschlitzdüse mit einer lichten Weite von 1,0 mm und einem Durchmesser von 25 mm in eine 23prozentige wäßrige Kochsalzlösung mit einem pH-Wert von 3 bei einer Temperatur von 20°C extrudiert. Der erhaltene Schlauch wird aus dem Fällbad entnommen, mit Luft aufgeblasen und unter gleichzeitigem Drehen 60 Minuten mit UV-Licht mittels zwei 30-Watt-UV-Lampen bestrahlt, die 7 cm oberhalb und unterhalb des

Schlauches angeordnet sind. Sodann wird der Schlauch in einer 0,02molaren wäßrigen Dinatriumphosphatlösung neutralisiert, mit fließendem Wasser gewaschen, 30 Minuten in einer 3prozentigen wäßrigen Glycerinlösung eingeweicht und in einer Trockenkammer bei 40°C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 40% getrocknet. Die physikalischen Eigenschaften des erhaltenen Schlauches sind nachstehend in Tabelle II zusammen mit den Werten aus anderen Proben angegeben. Eine der Proben ist eine Dialysmembran, die durch Quellen der gewaschenen Haut bei schwach saurem pH-Wert und mechanischem Vermahlen zu einer wäßrigen Dispersion von fein zerteiltem Kollagen nach einem üblichen Verfahren hergestellt wurde. Aus dieser Dispersion werden Membranen auf die vorstehend beschriebene Weise hergestellt. Eine andere Probe ist eine Membran aus einer Rindsblase. Die Zerreißfestigkeit und Zugfestigkeit der Proben wird in feuchtem Zustand bestimmt. Aus Tabelle II ist ersichtlich, daß die gemäß Beispiel 5 hergestellte Membran ausgezeichnete physikalische Eigenschaften besitzt.

Die aus einer Kollagenlösung und der erfindungsgemäß hergestellten Kollagenfaserdispersion hergestellte Membran enthält keine Kollagenfibrillen, wie sie in der Regel in üblichen Kollagendispersionen vorliegen. Die Membran hat eine ausgezeichnete Permeabilität, da die Poren in der Membran nicht durch Kollagenfibrillen verstopft sind. Die Membran läßt Wasser und niedermolekulare Substanzen, wie Harnstoff oder Kreatinin, gut durch. Sie ist als semipermeable Membran mindestens ebenbürtig einer nach dem Kupferoxidammoniakverfahren hergestellten Membran aus Spezialzellglas.

Tabelle II

	Rinds- blasen- membran	Membran aus Kollagen- dispersion	Membran gemäß Beispiel 5
Dicke der getrockneten Membran, µ	45,5	36,9	37,2
Dicke der nassen Membran, µ	70,0	74,9	59,0
Zerreißfestigkeit, kg/cm ²	110	88,9	146
Zugfestigkeit, kg/cm ²	69,9	12,2	40,2

Die gemäß Beispiel 5 hergestellte Membran ist der Membran aus Spezialzellglas hinsichtlich Permeabilität von Substanzen mittleren Molekulargewichts (Molekulargewicht von etwa 1000 bis mehrere 1000) überlegen. Die Membran läßt kein Hämoglobin oder Rinderserumalbumin hindurch. Dies bestätigt, daß die Membran auch verbesserte Eigenschaften zur Hämodialyse aufweist.

Beispiel 6

Gemäß Beispiel 1 wird eine wäßrige Kollagenfaserdispersion hergestellt, jedoch werden anstelle der 25prozentigen wäßrigen Glutardialdehydlösung 500 ml einer Flüssigkeit (rohe Essigsäure) zum Räuchern von Lebensmitteln mit einer Gesamtkonzentration an Aldehyden in der Flüssigkeit entsprechend 0,15% Formaldehyd verwendet. Die Gerbung wird 24 Stunden bei 25°C durchgeführt. Sodann wird die Dispersion auf eine Konzentration von 3 Gewichtsprozent/Volumen

und einem pH-Wert von 3,0 eingestellt. 80 Gewichtsteile der Dispersion werden mit 20 Gewichtsteilen einer gemäß Beispiel 1 der JA-AS 11 037/69 hergestellten wäßrigen Kollagenlösung vermischt und durch eine Ringschlitzdüse in eine 23prozentige wäßrige Kochsalzlösung extrudiert. Der erhaltene Kollagenschlauch wird 20 Minuten in einer 10prozentigen wäßrigen Kochsalzlösung eingeweicht, die 2% der Räucherflüssigkeit enthält und einen pH-Wert von 9,5 aufweist. Sodann wird der Schlauch mit Wasser gewaschen, 30 Minuten in einer 1,8prozentigen wäßrigen Glycerinlösung eingeweicht, im Heißluftstrom getrocknet und 5 Stunden auf 80°C erhitzt.

Der Schlauch ist gegenüber heißem Wasser sehr beständig und zeigt keine Schrumpfung. Die Schrumpftemperatur des Schlauches in heißem Wasser beträgt 60 bis 65°C. Dieser Wert liegt somit etwa 5 bis 10°C höher als der eines herkömmlichen Kollagenschlauches. Der Schlauch hat eine besonders hohe Zugfestigkeit in nassem Zustand.

Die verwendete Kollagenfaserdispersion enthält im Gegensatz zu einer auf herkömmliche Weise hergestellten Dispersion keine Kollagenfibrillen. Somit hat der Schlauch eine gute Wasserpermeabilität, weil die Poren nicht durch Kollagenfibrillen verstopft sind.

Der erhaltene Schlauch wird mit Fleischbrat gefüllt, gekocht und geräuchert. Sodann werden die erhaltenen Würste in einer Bratpfanne mit einer geringen Menge Speiseöl gebraten. Das Wasser dringt aus den Würsten leicht durch den Kunstdarm. Aufgrund der hohen Zugfestigkeit erfolgt dabei kein Einreißen des Kunstdarmes.

Beispiel 7

Gemäß Beispiel 1 wird eine Kollagenfaserdispersion hergestellt, jedoch wird die Einweichstufe 3 Tage durchgeführt. Die erhaltene Kollagenfaserdispersion wird auf eine Kollagenkonzentration von 3,0 Gewichtsprozent/Volumen und einen pH-Wert von 3,5 eingestellt. Sie hat eine Viskosität von 25 Poise bei 20°C. Die Viskosität ist um 1/10 niedriger als die einer Dispersion von gemahlenem Kollagen, und sie ist um die Hälfte bis

1/3 niedriger als die einer wäßrigen Lösung von Kollagen der gleichen Konzentration. Infolge der niedrigen Viskosität läßt sich die Kollagenfaserdispersion leicht entschäumen oder entlüften. Eine Form zur Herstellung von Condoms oder Fingerlingen wird unter Drehen der Form um ihre senkrechte Achse in die Dispersion getaucht. Die Form hat eine zylindrische Gestalt mit rundem Bodenteil. Nach dem Eintauchen wird die Form aus der Dispersion herausgezogen, und die auf der Form niedergeschlagenen Kollagenfasern werden im Heißluftstrom getrocknet. Hierauf wird die Form erneut in die Dispersion eingetaucht, wobei sie in entgegengesetzter Richtung gedreht wird. Sodann wird die Form wieder aus der Kollagenfaserdispersion herausgezogen, und die frisch aufgetragenen Kollagenfasern werden im Heißluftstrom getrocknet. Infolge der niedrigen Viskosität der Kollagenfaserdispersion läßt sich diese sehr leicht handhaben. Die Dispersion läßt sich nicht nur leicht entschäumen, sondern es ist auch möglich, die Zeit zum Abtropfen der Dispersion vom Bodenteil der Form zu verkürzen, nachdem die Form aus der Dispersion herausgezogen worden ist. Ferner zeigt die Dispersion auf der Form selbstnivellierende Eigenschaften. Der Fingerling wird von der Form abgezogen, gegerbt und in eine 7prozentige wäßrige Glycerinlösung getaucht und weichgemacht. Die physikalischen Eigenschaften des Fingerlings in feuchtem Zustand sind in Tabelle III zusammengefaßt.

Tabelle III

Zugrichtung zur Drehachse der Form	Parallel	90°	45°
Zerreißeigenschaft, kg/cm ²	405	382	401
Dehnung, %	30	35	33

Aus Tabelle III ist ersichtlich, daß das Produkt sehr gute physikalische Eigenschaften besitzt.

Der Fingerhut bzw. das Condom zeigt ein angemessenes Rückstellvermögen und ansprechenden Reibungswiderstand. Ferner besitzt er eine sehr gute Wasserabsorption und Benetzbarkeit.